

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-42-47

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С АНАПЛАСТИЧЕСКИМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МНОГОСОСУДИСТЫМ КРИТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Б.Г. Пхешхова^{1,2}, А.М. Мудунов^{1,3}, М.Б. Пак^{1,3}, П.А. Зейналова^{1,3}, А.А. Ахобеков¹, М.М. Домбровский¹,
З.М. Чеишвили^{1,4}, Т.И. Копалиани¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135

Контакты: Бэла Газраиловна Пхешхова belapkheshkhova@mail.ru

В статье представлен клинический случай пациента с местно-распространенным анапластическим раком щитовидной железы и сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Анапластический рак щитовидной железы является очень редким и высокоагрессивным заболеванием, требующим многоэтапного длительного лечения, зачастую с применением кардиотоксичных препаратов. Сочетание данной патологии с ишемической болезнью сердца с критическим поражением коронарных артерий представляет сложную клиническую задачу и требует своевременной оценки кардиологического риска на каждом этапе. Лечение данной когорты пациентов возможно только при участии мультидисциплинарной команды специалистов.

Ключевые слова: анапластический рак, рак щитовидной железы, PD-L1, молекулярная диагностика рака щитовидной железы, иммунотерапия, многососудистое поражение коронарных артерий, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование

Для цитирования: Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Пак М.Б. и др. Клинический случай успешного лечения пациента с анапластическим раком щитовидной железы в сочетании с ишемической болезнью сердца и многососудистым критическим поражением коронарных артерий. MD-Onco 2023;3(3):42–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-42-47

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A PATIENT WITH ANAPLASTIC THYROID CANCER IN COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CRITICAL MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

B.G. Pkheshkhova^{1,2}, A.M. Mudunov^{1,3}, M.B. Pak^{1,3}, P.A. Zeynalova^{1,3}, A.A. Akhobekov¹, M.M. Dombrovsky¹,
Z.M. Cheishvili^{1,4}, T.I. Kopaliani¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴A.N. Bakulev Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia; 135 Rublevskoe Shosse, Moscow 121552, Russia

Contacts: Bela Gazrailovna Pkheshkhova belapkheshkhova@mail.ru

The article presents a clinical case of a patient with locally advanced anaplastic thyroid cancer and concomitant cardiovascular pathology. Anaplastic thyroid cancer is a very rare and highly aggressive disease requiring long-term multistage treatment, often using cardiotoxic drugs. Combination of this pathology with ischemic heart disease affecting coronary arteries is a complex clinical problem

requiring timely evaluation of cardiac risk at every stage. Treatment of this patient cohort is possible only by a multidisciplinary team of specialists.

Keywords: anaplastic cancer, thyroid cancer, PD-L1, molecular diagnosis of thyroid cancer, immunotherapy, multivessel coronary artery disease, myocardial infarction, coronary artery bypass grafting

For citation: Pkheshkhova B.G., Mudunov A.M., Pak M.B. et al. Clinical case of successful treatment of a patient with anaplastic thyroid cancer in combination with ischemic heart disease and critical multivessel coronary artery disease. MD-Onco 2023;3(3):42–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-3-42-47

ВВЕДЕНИЕ

Анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) – недифференцированная опухоль щитовидной железы, характеризующаяся высокой агрессивностью, крайне быстрым местным ростом с инвазией окружающих структур и ранним метастазированием. У 80 % пациентов на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы, чаще всего выявляемые в легких, костях, головном мозге [1]. На долю АРЩЖ приходится 1–2 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы, однако около 40 % смертей от рака щитовидной железы приходится на эту патологию [2, 3]. Летальность при данном типе рака составляет 100 % [4]. Медиана продолжительности жизни для таких пациентов – около 8 мес при местно-распространенном процессе и всего лишь 3 мес – при распространении процесса за пределы шеи, при этом 1-годовая выживаемость – не более 20 % [5, 6].

Известно, что АРЩЖ часто возникает на фоне длительно существующих дифференцированных форм рака щитовидной железы вследствие дедифференцировки и возникновения драйверных мутаций в генах *p53*, *RAS*, *BRAF*, *NTRK*, *RET* [7]. АРЩЖ имеет высокую гетерогенность, в связи с чем основной метод диагностики злокачественных образований щитовидной железы – тонкоигольная аспирационная биопсия – лишь в 80 % случаев позволяет установить диагноз, что требует проведения биопсии с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием [8].

Стандартом лечения данной когорты пациентов является комбинированное лечение, включающее хирургическое вмешательство, лучевую терапию и системную химиотерапию. Инвазивное местное распространение опухоли зачастую делает невозможным проведение радикального хирургического лечения. Кроме того, при распространении опухоли за пределы щитовидной железы хирургическое лечение не влияет на продолжительность жизни пациентов [9]. Частота ответа на стандартное системное лечение с использованием таксанов и препаратов платины составляет менее 15 % [10].

Неудовлетворительные результаты лечения АРЩЖ при использовании стандартной системной терапии делают необходимым проведение молекулярно-гене-

тического исследования опухоли с целью поиска мишеней для таргетной терапии.

По данным различных авторов, до 50 % АРЩЖ ассоциировано с мутацией V600E в гене *BRAF* [11, 12], что позволяет использовать таргетную терапию BRAF-ингибиторами (дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб) в сочетании с MEK-ингибиторами (траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб) [13]. В исследовании V. Subbiah и соавт. применение BRAF-ингибиторов в сочетании с MEK-ингибиторами у пациентов с АРЩЖ с наличием мутации в V600E в гене *BRAF* позволило добиться 80 % 1-годовой общей выживаемости [14].

Известно, что для АРЩЖ характерна высокая мутационная нагрузка и сверхэкспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1), что позволяет использовать ингибиторы контрольных точек для лечения данной когорты пациентов [15, 16].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает 1-е место в структуре общей заболеваемости и смертности. В ряде крупных ретроспективных исследований было доказано, что пациенты со злокачественными образованиями имеют более высокий уровень сердечно-сосудистой смертности [17]. Прежде всего, это связано с применением кардиотоксичных методов лечения данной когорты пациентов. Сложность в лечении пациентов, имеющих сочетанную кардиальную и онкопатологию, во многом обусловлена взаимотяготящим влиянием этих заболеваний, что, в свою очередь, приводит к различным ограничениям в лечении и дополнительным осложнениям в процессе этого лечения.

Нами представлен клинический случай успешного лечения пациента с местно-распространенным АРЩЖ в сочетании с ИБС с критическим поражением коронарного русла.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент У., 67 лет, в январе 2022 г. обратился в Клинический госпиталь «Лапино». Из анамнеза известно, что в октябре 2021 г. у пациента по результатам цитологического исследования после проведенной тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы выявлен анапластический рак T4N0M0. По данным эхокардиографии выявлен гипокинез базальных

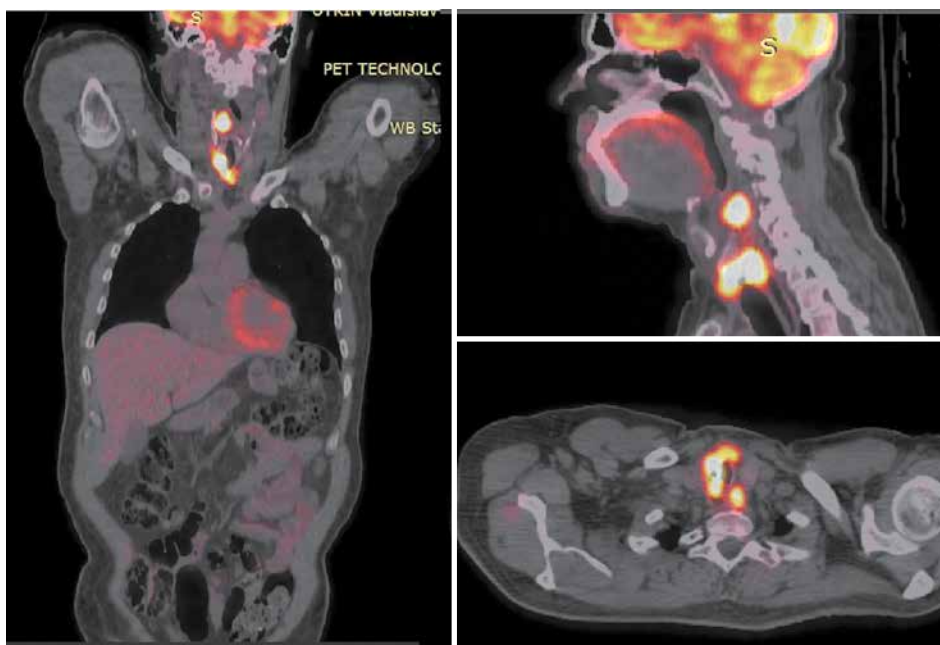


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой до начала иммунотерапии

Fig. 1. Whole body positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose before immunotherapy

сегментов межжелудочковой перегородки, гипокинез нижней стенки левого желудочка, в связи с чем был выставлен диагноз перенесенного ранее инфаркта миокарда. Глобальная сократимость левого желудочка не

нарушена (фракция выброса левого желудочка 60 %). По данным проведенной коронарографии: субтотальный стеноз в проксимальной трети передней межжелудочковой артерии, хроническая окклюзия правой

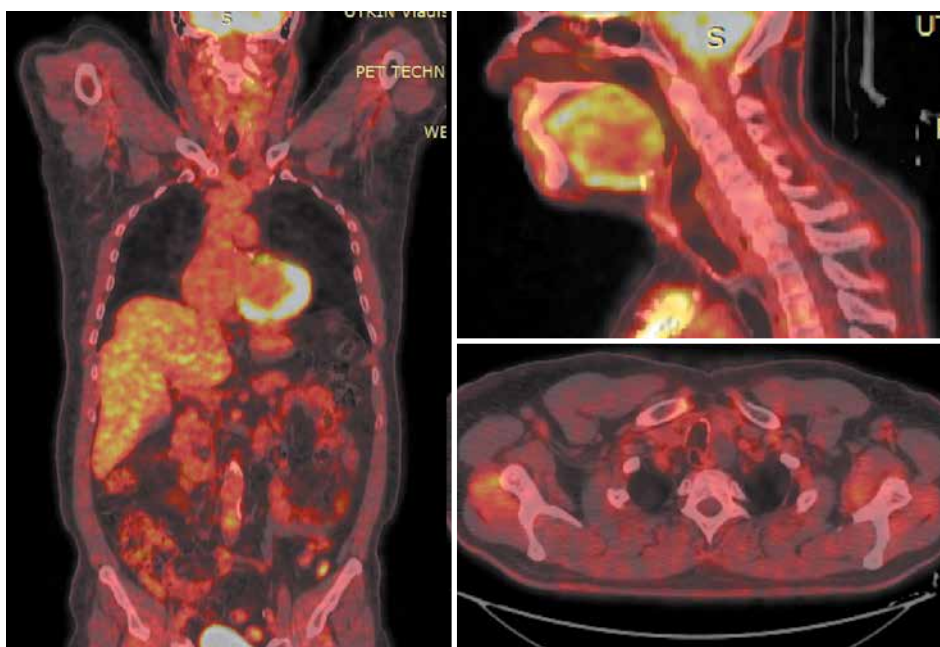


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой от августа 2022 г. Полная регрессия опухоли

Fig. 2. Whole body positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose from August of 2022. Complete tumor regression

коронарной артерии в проксимальной трети на фоне выраженного кальциноза коронарных артерий.

В ноябре 2021 г. пациенту проведено нерадикальное хирургическое лечение в объеме гемитиреоидэктомии справа. Согласно представленной документации, радикальное хирургическое лечение не проведено по причине осложненного течения операции ввиду кардиоваскулярной коморбидной патологии. По результатам гистологического исследования операционного материала выявлена анапластическая карцинома правой доли щитовидной железы размером до 7,5 см с врастанием в окружающие мягкие ткани. По данным молекулярно-генетического исследования методом полимеразной цепной реакции: BRAF V600E, дикий тип.

С декабря 2021 г. по январь 2022 г. пациенту проведено 5 курсов химиотерапии в режиме: паклитаксел 75 мг/м² внутривенно в 1-й день + карбоплатин AUC 2,5 внутривенно в 1-й день (цикл 7 дней).

Пациенту выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, по данным которой выявлен продолженный рост опухоли: на уровне С₄-позвонка по правой стенке гортани с ее компрессией в области правой пластинки щитовидного хряща визуализируются инфильтративные изменения без четкой структуры размерами 25 × 20 мм, SUV_{max} – 26,4; ниже в области хирургического вмешательства – аналогичные изменения размерами 50 × 33 мм, SUV_{max} – 33,6; в проекции левой доли щитовидной железы и переднего средостения аметаболическое кистозное образование с четкой ровной стенкой максимальными размерами 27 × 23 мм – вероятно, послеоперационного характера (рис. 1).

Пациенту проведено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого выявлена высокая экспрессия PD-L1 (CPS) – 63.

Клинически пациент отмечал ухудшение общего состояния, давящие ощущения в шее. Также у пациента отмечено прогрессирование ангинозных болей со значительным снижением толерантности к физическим нагрузкам.

Проведен междисциплинарный консилиум с участием онкологов, кардиологов и коронарных хирургов. С учетом прогрессирования заболеваний, а также высокого уровня экспрессии PD-L1 принято решение о проведении терапии ингибиторами контрольных

точек, а также запланировано аортокоронарное шунтирование.

В феврале 2022 г. проведен 1-й курс иммунотерапии пембролизумабом.

В марте 2022 г. выполнено плановое маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии, аортокоронарное шунтирование правой коронарной артерии и диагональной ветви. Клинически пациент отметил значительное улучшение общего состояния, повышение толерантности к физическим нагрузкам.

Иммунотерапия продолжена в запланированном объеме.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (август 2022 г.): полная регрессия ранее выявляемых инфильтративных изменений на шее справа; сохраняется аметаболическое кистозное образование в проекции левой доли щитовидной железы, распространяющееся в переднее средостение, с прежними размерами (рис. 2).

Пациенту продолжается проведение терапии ингибиторами контрольных точек по настоящее время. С августа 2022 г. по август 2023 г. у пациента сохраняется полная регрессия опухоли.

Пациент также проходит плановые осмотры у кардиолога, получает комплексную кардиотропную терапию без ухудшения состояния по данным инструментально-лабораторного обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном нами клиническом случае АРПЖ был диагностирован у пациента с тяжелыми проявлениями ИБС. Проведение молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследований опухоли позволило выбрать верный вектор системного лечения, а своевременная оценка риска кардиоваскулярных осложнений – провести реваскуляризацию миокарда, снизить риски сердечно-сосудистых осложнений и продолжить специфическое лечение без перерывов, что зачастую является одним из главных условий успешного лечения данной когорты пациентов.

Описанный нами клинический случай демонстрирует необходимость слаженной работы мультидисциплинарной команды специалистов в лечении пациента с сочетанием двух жизнеугрожающих патологий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The JAES/JSTS task force on the guidelines for thyroid tumors clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors 2018. J JAES JSTS 2018;35:1–87.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Smallridge R.C., Copland J.A. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. Clin Oncol 2010;22(6):486–97. DOI: 10.1016/j.clon.2010.03.013
4. Are C., Shaha A.R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. Ann Surg Oncol 2006;13(4):453–64. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.042
5. Pathology and genetics of endocrine organs. WHO Classification of Tumours, 3rd edn., V. 8. Ed. by R.A. de Lellis, R.V. Lloyd, P.U. Heitz, C. Eng. IARC Press, Lyon, France, 2004.
6. Sherman S.I. Anaplastic carcinoma: clinical aspects. In: Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management. Ed. by L. Wartofsky, D. Van Nostrand. 2nd edn. Totowa: Humana Press, 2006. Pp. 629–632.
7. Untch B.R., Olson J.A. Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. Surg Oncol Clin N Am 2006;15(3):661–79. DOI: 10.1016/j.soc.2006.05.006
8. Asa S.L., Bedard Y.C. Fine-needle aspiration cytology and histopathology. In: Thyroid cancer: diagnosis and treatment. Ed. by O.H. Clark, S. Noguchi. St. Louis: Quality Medical Publishing, 2000. Pp. 105–126.
9. McIver B., Hay I.D., Giuffrida D.F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. Surgery 2001;130(6):1028–34. DOI: 10.1067/msy.2001.118266
10. Lee D.Y., Won J.-K., Choi H.S. et al. Recurrence and survival after gross total removal of resectable undifferentiated or poorly differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2016;26(9):1259–68. DOI: 10.1089/thy.2016.0147
11. Pozdnyev N., Gay L.M., Sokol E.S. et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. Clin Cancer Res 2018;24(13):3059–68. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0373
12. Mohebbati A., Dileo M., Palmer F. et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. Ann Surg Oncol 2014;21(5):1665–70. DOI: 10.1245/s10434-014-3545-5
13. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012;367(18):1694–703. DOI: 10.1056/NEJMoa1210093
14. Subbiah V., Kreitman R.J., Wainberg Z.A. et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. J Clin Oncol 2018;36(1):7–13. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785
15. Capdevila J., Wirth L.J., Ernst T. et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. J Clin Oncol 2020; 38(23):2620–7. DOI: 10.1200/JCO.19.02727
16. Bastman J.J., Serracino H.S., Zhu Y. et al. Tumor-infiltrating T cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(7):2863–73. DOI: 10.1210/jc.2015-4227
17. Quintana R.A., Monlezun D.J., Davogustto G. et al. Outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with cancer. Int J Cardiol 2020;300:106–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.016

Вклад авторов

Б.Г. Пхешхова, Т.И. Копалиани: анализ публикаций по теме статьи, непосредственное участие в лечении пациента, написание текста статьи;

А.М. Мудунов: общее руководство, определение концепции, научное редактирование, научное консультирование;

М.Б. Пак: непосредственное участие в лечении пациента, редактирование текста статьи;

П.А. Зейналова: научное редактирование, научное консультирование;

А.А. Ахобек: определение концепции, научное редактирование, научное консультирование;

М.М. Домбровский: анализ публикаций по теме статьи, непосредственное участие в лечении пациента;

З.М. Чеишвили: определение тактики, непосредственное участие в лечении пациента.

Authors' contributions

B.G. Pkeshkhova, T.I. Kopaliani: analysis of publications on the topic of the article, direct participation in the treatment of patient, article writing;

A.M. Mudunov: general guidance, concept definition, scientific editing, scientific consulting;

M.B. Pak: direct participation in the treatment of patient, editing the text of the article;

P.A. Zeynalova: scientific editing, scientific consulting;

A.A. Akhobekov: definition of the concept, scientific editing, scientific consulting;

M.M. Dombrovsky: analysis of publications on the topic of the article, direct participation in the treatment of patient;

Z.M. Cheishvili: determination of tactics, direct participation in the treatment of the patient.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkeshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

А.А. Ахобек / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>

М.М. Домбровский / M.M. Dombrovsky: <https://orcid.org/0000-0003-1639-7332>

З.М. Чеишвили / Z.M. Cheishvili: <https://orcid.org/0000-0001-7791-6875>

Т.И. Копалиани / T.I. Kopaliani: <https://orcid.org/0009-0009-8543-6017>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.